

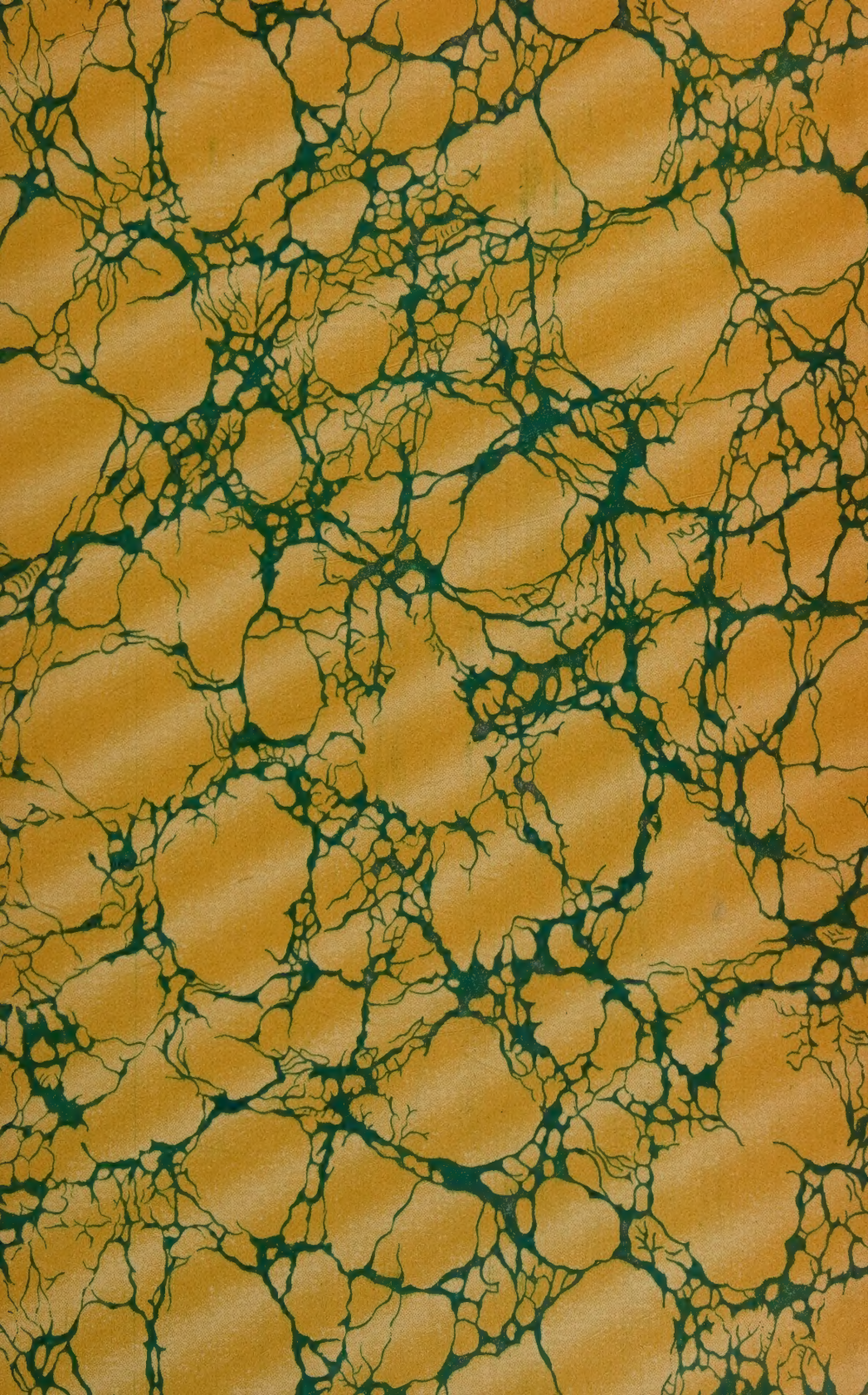
LANE

MEDICAL



LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THÈSE

N° 499

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre PETIT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 18 Mai 1907

Contribution à l'Etude et au Traitement des Syndromes agranulocytaires toxiques

(Un cas d'agranulocytose

à la suite d'injections d'un arsenical pentavalent)

Président de Thèse : M. le Professeur LEMAITRE.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

FRANCE

Contribution à l'Étude et au Traitement des Syndromes agranulocytaires toxiques

*(Un cas d'agranulocytose
à la suite d'injections d'un arsenical pentavalent)*

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat).

PAR

Pierre PETIT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 18 Mai 1907

Contribution à l'Etude et au Traitement des Syndromes agranulocytaires toxiques

(Un cas d'agranulocytose

à la suite d'injections d'un arsenical pentavalent)

Président de Thèse : M. le Professeur LEMAITRE.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

LIBRARY

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	N. FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABRÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	LENNORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LECUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE . . . Neurologie et psychiâtr.	LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
AUBERTIN. Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
BÉNARD Henri. Pathologie médicale.	LEVEUF. Pathologie chirurgicale.
BROCC Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI. . . Neuro-psychiâtrie.
BRULÉ Pathologie médicale.	LIAN. Pathologie médicale.
BUSQUET. Pharmacologie.	MONDOR. Pathologie chirurgicale.
CADENAT. Pathologie chirurgicale.	MOREAU. Pathologie médicale.
CATHALA. Pathologie médicale.	MOULONGUET. . . Pathologie chirurgicale.
CHABROL. Pathologie médicale.	MOURE. Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	OBERLING. Anatomie pathologique.
CHEVALLIER. . . Pathologie médicale.	OLIVIER. Anatomie.
DOGNON. Physique.	PIÉDELIEVRE. . . Médecine légale.
DONZELOT. . . . Pathologie médicale.	PORTES. Obstétrique.
ECALLE Obstétrique.	QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
FEY. Urologie.	RICHEL FILS. . . Physiologie.
GASTINEL. . . . Bactériologie.	SANNIÉ. Chimie biologique.
GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.	SÉZARY. Dermatologie et syphili-
DE GAUDART	graphie.
D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.	TROISIER. Pathologie expérimentale et comparée.
GIROUD. Histologie.	VALLÉRY-RADOT
HALPHEN. Oto-rhino-laryngologie.	(Pasteur). . . Pathologie médicale.
HARVIER Pathologie médicale.	VAUDESCAL . . . Obstétrique.
HAZARD. Pharmacologie.	VELTER. Ophtalmologie.
HUGUENIN. . . . Anatomie pathologique.	VIGNES. Obstétrique.
JOANNON. Hygiène.	

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
LEQUEUX. Obstétrique.	RETTERER. Histologie.
LEROUX. Anatomie pathologique.	ZIMMERN. Physique.
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER.	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	METZGER.	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT.	Clinique obstétricale.
MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, Profes- seur sans chaire. .	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de mon affection profonde
et de ma vive reconnaissance pour tout
ce qu'ils ont fait pour moi.*

A MA SOEUR

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le PROFESSEUR LEMAITRE

Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse. En témoi-
gnage de ma reconnaissance pour l'indul-
gent intérêt qu'il m'a toujours montré.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur MONIER-VINARD

Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

*Faible témoignage de ma respectueuse af-
fection.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur LARDENNOIS
Chirurgien de l'Hospice des Ménages

*Hommage de ma reconnaissance et de mon
profond attachement.*

A MON MAITRE

Monsieur le PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BENARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*Hommage de ma reconnaissance et de ma
gratitude.*

A MON MAITRE

Monsieur le PROFESSEUR AGRÉGÉ CHABROL

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

En respectueux hommage.

A MON AMI

Monsieur le DOCTEUR LOUIS JUBE

*En témoignage de mon dévouement et de
ma fraternelle affection.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1927-28 M. le PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).
M. le PROFESSEUR GOSSET.

EXTERNAT :

1928-29 M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ LARDENNOIS.
1929-30 M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BENARD.
1930-31 M. le DOCTEUR MONIER-VINARD.
1931-32 M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ CHABROL.
1932-33 M. le DOCTEUR MONIER-VINARD.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le DOCTEUR MADIER

Chirurgien des Hôpiaux

Monsieur le DOCTEUR CHABANIER

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Necker

Monsieur le DOCTEUR DE GENNES

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le DOCTEUR PAUL RENAULT
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Saint-Louis

A Monsieur le DOCTEUR MAXIMIN
Assistant de consultation à l'Hôpital Saint-Antoine

A MES AMIS

MM. les DOCTEURS BERTRAND, COUDERT, DUMONT,
FAURE, FINDJI, GUERIN, JEANNET, LOUP,
MARCÔMBES, PINAUD, PORRIN, RENARD,
SAUVAIN, SCHENDEROVITCH, SCHWARTZ.

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer et de transfuser une malade présentant un syndrome agranulocytaire toxique, consécutif à une série d'injections d'acétylarsan. C'est cette observation que nous allons résumer dans la première partie de ce travail, nous proposant dans un second chapitre de la comparer au point de vue clinique, aux observations similaires précédemment publiées. Le troisième chapitre sera consacré à l'étude étiologique et pathogénique de cette affection et enfin dans un quatrième et dernier chapitre nous essaierons d'établir le traitement de ces états et nous dirons, en particulier, ce que nous pensons de la transfusion sanguine dans les cas semblables.

Nous n'avons pas fait l'historique de l'affection; le lecteur trouvera à la fin de ce travail une bibliographie détaillée (que nous croyons complète) de la question.

Enfin, nous nous excusons au préalable de la pauvreté de certains examens de laboratoire, mais notre malade fut soignée chez elle et nous ne pûmes nous livrer à toutes les investigations que nous aurions souhaité.

CHAPITRE I

L'observation que nous publions concerne une fillette de 12 ans, M^{lle} Danielle M., née le 12 février 1921 à Paris.

Cette jeune fille, rentrée de vacances le 24 septembre 1932, dut subir d'urgence, le 28 septembre, une intervention chirurgicale pour appendicite aiguë. L'opération se passa convenablement, les suites furent bonnes. Rien à signaler si ce n'est l'apparition, dans les jours qui suivirent, de quelques râles de bronchite, consécutifs à l'anesthésie. La fillette se rétablit rapidement, reprit ses études le 15 novembre en parfaite santé.

C'est vers cette date que le docteur Louis SCHWARTZ, médecin traitant de la famille, jugea utile de lui faire une série de dix injections d'acetylarsan infantile, le père étant syphilitique et encore soigné actuellement pour une chorio-rétinite. Les injections furent bien supportées et rien ne laissait prévoir la suite de ces événements.

C'est le 1^{er} janvier 1933, c'est-à-dire environ un mois après la dernière injection d'acetylarsan que M^{lle} M. commença à montrer des signes de lassitude, l'appétit était irrégulier et diminua même assez brutalement. Elle montrait moins d'entrain au jeu.

Le 5 janvier, elle fit une chute en jouant, à la suite

de laquelle apparut à la face supéro-interne de la jambe gauche une ecchymose très marquée, véritable petit hématome sous-cutané, de la grandeur d'une pièce de 5 francs.

Le 9 janvier, elle rentre du lycée un peu fatiguée, elle est fébrile, on lui prend sa température : elle a 39°. Elle se plaint de la gorge, sa mère regarde et constate l'existence sur la luette et les amygdales de quelques points blancs (dit-elle). La fillette se couche et ce n'est que le lendemain 10 janvier que le docteur SCHWARTZ est appelé auprès d'elle. La température est à 39°7, elle est pâle et très fatiguée.

L'examen de la gorge montre l'existence d'amygdales grosses, peu enflammées, mais parsemées de taches ecchymotiques qui existent aussi sur la luette et la muqueuse jugale gauche.

L'enfant ne se plaint d'ailleurs plus de sa gorge. Il n'y a pas de ganglions. Elle a un peu de céphalée et quelques vagues douleurs dans les masses musculaires des membres inférieurs.

La rate n'est pas augmentée de volume. Le docteur SCHWARTZ lui fait une injection d'anthéma et conseille de lui faire prendre de l'hépatrol.

Dans l'après-midi du même jour, apparition de deux ou trois épistaxis peu abondantes.

Le lendemain, 10 janvier, la fièvre est toujours à 39°, l'état général mauvais. Le docteur SCHWARTZ fait faire une numération globulaire qui donne les résultats suivants :

Globules rouges : 2.200.000

Globules blancs : 3.200

Poly neutro : 10

Poly baso : 1

Lympho : 27

Mono : 62

Pourcentage d'hémoglobine : 50 %.

Le 10 janvier au soir, elle dîne légèrement et vers 21 heures après un gargarisme à l'eau oxygénée, elle présente des épistaxis abondantes de sa narine gauche. Le docteur SCHWARTZ, rappelé auprès d'elle, lui fait un tamponnement. Devant l'inefficacité de ses efforts, il fait appel au docteur BRÜCKER, oto-rhino-laryngologiste, qui tamponne à son tour.

L'épistaxis ne s'arrête pas, le sang traverse les tamponnements.

Au spéculum, la muqueuse nasale apparaît rouge, congestionnée, tuméfiée et l'hémorragie se fait en nappe, très abondante. Le sang semble sourdre de toute la muqueuse.

Il n'y a pas un point qui ne saigne pas.

Le professeur LEMAITRE est appelé en consultation. Il est alors 23 h. A ce moment la température est à 40°4, la pâleur extrême, le pouls filant, très rapide, presque imperceptible. Devant cet état le professeur LEMAITRE conseille la ligature de la carotide externe gauche, qui est faite en maison de santé, rapidement, à l'anesthésie locale.

Durant ce temps, nous avons groupé la fillette et

ses parents et immédiatement après l'intervention nous avons pratiqué avec le sang de la mère, groupe II, une transfusion de 150 gr.

L'enfant étant elle-même du groupe II.

A la suite de la ligature de la carotide, l'hémorragie s'arrête. Il est alors 0 h. 45. Sous l'influence de la transfusion le pouls est perceptible mais toujours rapide. La température n'est plus que de 38°5.

Le 11 janvier l'état général est infiniment meilleur et une numération faite ce jour donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	2.385.000
Globules blancs.....	3.200
Poly neutro	15
Poly baso	0
Lympho	43
Mono	42

Pourcentage d'hémoglobine : 40 %

Le temps de saignement est de 19 minutes. Il n'a pas été fait de temps de coagulation.

On refait une transfusion de 100 cc., toujours avec le sang de la mère.

Le 13 janvier, malgré l'absence de tout frisson, on fait une hémoculture qui ne poussera pas. Un examen des urines montre celles-ci parfaitement normales.

Le 14 janvier, on note une reprise très légère de l'épistaxis.

La mèche laissée en permanence dans la narine

gauche est légèrement teintée. On pratique une nouvelle transfusion de 150 cc., avec le sang maternel.

Signalons à ce propos que lors de l'apposition du garrot, on constate l'existence d'un « signe du lacet » très apparent.

Le 17 janvier, dans l'après-midi, on fait une numération globulaire :

Globules rouges.....	2.700.000
Globules blancs.....	3.400
Poly neutro.....	3
Poly baso.....	0
Lympho	41
Mono	56

Pourcentage d'hémoglobine : 45 %.

A 23 heures, le même jour, la fillette fait une nouvelle épistaxis assez abondante. On pratique immédiatement une transfusion de 150 cc. de sang maternel. Deux heures après l'hémorragie s'est arrêtée.

Le 18 janvier, le docteur P.-E. WEILL est appelé en consultation et conseille de supprimer les transfusions et de commencer un traitement combiné avec de l'hépatol et du nucléatol. Il entrevoit une issue favorable et propose, dès que ce sera possible, de faire quelques séances de radiothérapie des os longs.

Le 23 janvier on fait une nouvelle numération :

Globules rouges.....	1.296.000
Globules blancs.....	1.600

Poly neutro.....	7
Lympho	32
Mono	61

Pourcentage d'hémoglobine : 40 %.

Le 25 janvier : vers 23 heures, M^{lle} M. fait de nouveau une épistaxis abondante s'accompagnant de pâleur, de petitesse et de rapidité du pouls. C'est alors qu'on pratique une transfusion de sang maternel de 225 cc.

Le 28 janvier, nouvelle épistaxis extrêmement abondante, s'accompagnant de tous les signes de grande hémorragie : faiblesse, pâleur, pouls filant et rapide, refroidissement des extrémités, nous obligeant à pratiquer d'urgence à 21 heures une transfusion plus abondante que les précédentes, de 500 cc. avec le sang du père, du groupe II également. Deux heures après l'hémorragie est complètement jugulée.

Le 29 janvier, la malade ne saigne plus, mais l'état général laisse encore à désirer; il existe de la pâleur, le pouls est petit, rapide. On refait une nouvelle transfusion de 150 cc. avec le sang maternel.

Le 30 janvier, nous transfusons encore 200 cc. avec le sang du cousin de la malade, qui est donneur universel. Signalons, à ce propos, que nous avons pris du sang à M^{lle} M. la veille, pour faire une vérification de compatibilité sanguine suivant la méthode directe de Jeanbrau. Le temps de coagulation fut de vingt minutes, il se produisit une hémolyse des globules dans le sérum et on nota une irrétractilité du caillot.

Le 31 janvier on fait une nouvelle numération globulaire :

Globules rouges.....	2.806.000
Globules blancs.....	7.200
Poly neutro.....	16
Lympho	10
Mono	74

Pourcentage d'hémoglobine : 45 %.

Le 1^{er} février, c'est-à-dire le lendemain, pour voir de quelle façon se comporte notre jeune malade vis-à-vis des globules qu'on lui injecte on pratique une seconde numération.

Globules rouges.....	2.185.000
Globules blancs.....	5.600
Poly neutro.....	17
Lympho	8
Mono	75

Pourcentage d'émoglobine : 45 %.

Le temps de saignement est de 20 minutes.

Dans les jours qui suivent l'état général se maintient, mais il existe toujours de la pâleur. On ne note plus de grosses hémorragies.

Le 3 février, on pratique avec le sang du cousin (groupe IV) une nouvelle transfusion de 300 cc. à titre de tonique général et pour lutter contre l'anémie et la chute globulaire.

Le 8 février, dans le même but, nous pratiquons, avec le même donneur une autre transfusion de 200 cc.

Dans les jours qui suivent l'état général est meilleur, l'appétit est revenu.

Il faut noter toutefois la persistance d'un léger suintement au niveau des gencives, qui existe depuis le début de la maladie et persiste en dépit de toute thérapeutique et des transfusions.

Le 14 février on fait une nouvelle numération, qui donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	2.805.000
Globules blancs.....	7.200
Poly neutrò.....	21
Lympho	16
Mono	60
Myelo	1
Formes de transition..	2

Le 15 février apparaissent quelques taches purpuriques exclusivement localisées au niveau de la cicatrice d'appendicectomie de M^{lle} M.

Le 21 février, une semaine plus tard, la numération donne les chiffres suivants :

Globules rouges.....	2.215.000
Globules blancs.....	4.800

Poly	25
Lympho	14
Mono	58
Myelo	1
Eosino	1
Formes de transition..	1

Taux d'hémoglobine : 60 %.

Il est intéressant de noter l'existence d'une eosinophilie très discrète, apparaissant pour la première fois. Nous verrons ultérieurement ce qu'il faut en penser et quel est l'intérêt d'une telle constatation.

Le 23 février, alors que l'état général est excellent, mais que persistent toujours les petites hémorragies gingivales nous pratiquons avec le sang du cousin (groupe IV) une petite transfusion de 150 cc. à titre de reconstituant général, pour hâter la réparation de l'anémie et en vue d'essayer d'éviter une rechute possible.

Dans les jours qui suivent l'état général est bon, l'appétit revenu, et même exagéré.

C'est à peu près à cette époque, fin février, qu'on note la disparition des petites hémorragies discrètes des gencives.

Des numérations globulaires sont pratiquées systématiquement à intervalles réguliers et donnent les résultats suivants :

Le 3 mars :

Globules rouges.....	3.000.000
Globules blancs.....	6.800
Poly neutro.....	18
Lympho	12
Mono	70

Taux d'hémoglobine : 60 %.

Le 15 mars :

Globules rouges.....	3.032.000
Globules blancs.....	4.800
Poly	28
Lympho	6
Mono	65
Formes de transition..	1

Taux d'hémoglobine : 65 %.

L'état général est toujours bon et c'est le 23 mars que M^{lle} M. commence à se lever.

Le 8 avril :

Globules rouges.....	3.632.000
Globules blancs.....	2.300
Poly	41
Lympho	7
Mono	47
Eosino	2
Formes de transition..	3

Signalons encore l'existence d'une eosinophilie.

Dans les jours qui suivent l'état général s'améliore progressivement. On note une reprise très nette de l'appétit, même un certain degré de boulimie (peut être psychique, la petite malade désirant se rétablir très rapidement).

De plus, M^{lle} M. recommence à jouer, va faire des promenades assez longues au grand air sans présenter de signes de lassitude.

Toutefois vers la mi-avril, son visage se bouffit sans qu'on note aucun œdème par ailleurs. Par mesure de prudence on fait une analyse d'urines, qui ne montre rien d'anormal, en particulier il n'y pas trace d'albumine.

Jusqu'au début du mois de mai, l'état général reste bon; il n'y a rien à signaler. Mais vers les premiers jours de mai, M^{lle} M. fait plusieurs chutes en jouant et ses parents voient se former à nouveau, des hématomes sous-cutanés; dès qu'elle se cogne, dès qu'elle se pince, une ecchymose se produit. Le 5 *mai*, apparaît une éruption purpurique généralisée. Le docteur L. SCHWARTZ, rappelé auprès de la petite malade, constate cette éruption et remarque la présence au niveau des amygdales des taches ecchymotiques assez semblables à celles de l'angine de début.

On refait alors, le 6 *mai*, une nouvelle numération globulaire, qui donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	3.560.000
Globules blancs.....	9.200

Poly	45
Lympho	9
Mono	46

Pourcentage d'hémoglobine : 70 %.

Il n'existe aucune forme jeune de globules rouges ou de globules blancs. Le temps de saignement est de plus d'une demi-heure.

Aussi pratique-t-on une transfusion de 150 cc. pour essayer de modifier ce temps de saignement.

Dans les jours qui suivent, cependant, rien ne paraît avoir changé. Il apparaît de nouvelles taches purpuriques et, au moindre coup, se produit une ecchymose.

Le 20 *mai*, on fait une numération globulaire, qui donne les chiffres suivants :

Globules rouges.....	3.200.000
Globules blancs.....	3.200
Poly	43
Lympho	14
Mono	40
Eosino	3

Le temps de saignement est de plus d'une demi-heure.

Le temps de coagulation de 17 minutes.

On note une irrétractilité du caillot avec hémolyse.

Enfin, au point de vue des formes globulaires, absence complète de formes jeunes. Il n'a pas été fait

de numération des hémato blasts, mais l'infirmière qui examina le sang ne compta que cinq hémato blasts sur toute une lame.

Le lendemain *dimanche 21 mai* : M^{me} M. était à la messe, lorsqu'elle se plaignit de malaise. Elle sortit et revint quelques instants après, en apparence mieux. Toutefois, au bout de quelques minutes, elle se plaignit de nouveau et sa mère qui était auprès d'elle vit sa tête se tourner vers la gauche ainsi que ses yeux. Affolée, M^{me} M. rentra sa fille, la coucha. Bientôt la petite malade s'endormit d'un sommeil qui devint rapidement comateux et elle mourut à 5 heures de l'après-midi tout en conservant cet aspect de déviation conjuguée de la tête et des yeux.

Nous n'avons pas assisté à la mort de M^{me} M. aussi nous est-il difficile d'en donner une description exacte.

Etant donné la déviation conjuguée de la tête et des yeux, il est logique de penser à une lésion cérébrale et nous essaierons d'interpréter ce phénomène dans un chapitre ultérieur.

Nous n'avons pas parlé jusqu'à présent de la fièvre; il nous a semblé préférable de donner une vue d'ensemble de la courbe thermique.

Cette dernière a été en effet extrêmement variable au cours de la maladie ainsi qu'en témoigne la feuille de température que nous reproduisons ci-après.

On voit qu'à ce point de vue, on peut distinguer trois périodes :

1° Une période qui va du 10 janvier au 2 février environ. Pendant toute cette durée la fièvre est à grandes oscillations rappelant tout à fait la fièvre de septicémie.

Signalons, en passant, un fait intéressant : l'influence des transfusions sur la température. Si, dans quelques cas la transfusion paraît sans action sur la température, dans la majorité des cas on note un abaissement notable de celle-ci.

2° Une seconde période qui va du 2 au 28 février :

La température est encore irrégulière, évoluant entre 37°5 et 38°, dépassant même quelquefois 38 et assez semblable à une fièvre d'imprégnation tuberculeuse.

3° Enfin, une dernière période après le 1^{er} février, période de stabilisation autour de 37°5.

D'autre part, nous nous devons de signaler que, malheureusement, il n'a pas été fait de numérations des plaquettes sanguines. Mais l'infirmière qui fit les examens de sang fut frappée par l'absence de plaquettes lors des premières numérations. Les globulins ne réapparurent que vers la mi-février (on en retrouva la première fois le 14 février) et lors des numérations du 21 février, du 3 mars, du 15 mars et du 8 avril, leur nombre parut normal au simple aspect des lames. Par la suite cependant, le nombre des globulins diminua et la lame qu'on fit le 6 mai, montra qu'ils étaient rares, enfin lors de la dernière numération, celle du 20 mai, on ne comptait que cinq hémato blasts sur une lame de sang.

En résumé, il s'agit d'une affection caractérisée :

1° Cliniquement : par un début en apparence brusque avec fièvre élevée, état général alarmant.

Par des phénomènes hémorragiques : épistaxis, purpura, signe du lacet.

2° Hématologiquement par une diminution globale de tous les éléments de sang :

a) Une anémie;

b) Une leucopénie, s'accompagnant d'inversion de la formule avec un pourcentage de polynucléaires extrêmement faible (nous avons vu en effet que le nombre des polynucléaires était tombé à 102 par mmc. le 17 janvier);

c) Une thrombopénie;

d) Un allongement du temps de saignement et du temps de coagulation, une irrétractilité du caillot, une hémolyse des globules dans le sérum.

CHAPITRE II

Dans ce chapitre nous nous proposons de reprendre les symptômes de l'affection les uns après les autres et de confronter les opinions des divers auteurs et nos opinions personnelles, concernant ces divers symptômes.

Nous étudierons tout d'abord la période de début de l'affection, puis l'état général et la fièvre, le syndrome hémorragique et enfin le syndrome sanguin.

1° *Période de début.* — Le début de l'agranulocytose toxique n'est brusque qu'en apparence. Quelquefois des accidents d'intoxication arsenicale, survenant au moment du traitement et consistant en erythèmes (CARNOT, DELAFONTAINE et VERAN, SCHULTZ et JACOBOWITZ) ou en purpura (JACUELIN, LANGLOIS) sont apparus, laissant prévoir une modification hématologique, Nous n'avons rien observé de semblable chez notre malade qui supporta parfaitement ses dix injections d'acetylarsan.

Mais dans ce paragraphe, nous voudrions surtout insister sur le fait que le début brutal de la maladie est précédé par toute une période, que nous appellerons période prodromique ou période de début vrai et qui est caractérisée avant tout par de *l'asthénie*. Cette évolution a été signalée par plusieurs auteurs au cours d'agranulocytoses pures, en particulier par HUEBER

qui la trouva dix-huit fois sur soixante-dix-neuf observations. La période asthénique existe aussi au cours des agranulocytoses toxiques. LEUCHTENBERGER la signale dans un cas de 1926, et elle ressort très nettement dans notre observation. C'est en effet le 1^{er} janvier que M^{lle} M... commence à montrer des signes de lassitude. Elle a moins d'entrain au jeu, se fatigue rapidement, perd l'appétit. Ce n'est que dix jours plus tard, le 10 janvier exactement, que débutent les accidents brutaux. La période prodromique, qui dura dix jours dans notre observation peut parfois se prolonger et HUEBER signale deux cas où elle dura plusieurs mois : quatre mois dans un cas, sept mois dans l'autre.

Nous voudrions insister aussi sur la date d'apparition du début de l'affection. Dans le cas qui nous intéresse, il s'écoula environ un mois entre la dernière injection d'acétylarsan et le début vrai de la maladie, c'est-à-dire le 1^{er} janvier. Cet intervalle libre est important à connaître. En effet, il existe dans la plupart des observations qui ont été publiées. Il semble toutefois être assez variable.

Notre ami le docteur Paul RENAULT, chef de laboratoire de l'hôpital Saint-Louis, qui eut l'occasion d'observer plusieurs cas semblables au nôtre fixe ce temps à un mois environ. De même, BOCAGE et FILIOL dans une observation publiée en 1928 ont vu apparaître le syndrome agranulocytaire un mois après le traitement.

Parfois, au contraire, le syndrome agranulocytaire survient tout de suite après les premières injec-

tions : c'est le cas de la malade de CARNOT, DELAFONTAINE et VERAN. Par conséquent, la question de la dose ne semble pas intervenir, pas plus d'ailleurs que l'accumulation du toxique dans l'organisme.

Ce qu'on peut dire c'est qu'il existe un *intervalle libre* entre le moment où l'on introduit le corps toxique et le début de la maladie. Nous ne donnerons pas d'interprétation de cet intervalle libre, nous ferons simplement remarquer la fréquence des cas semblables en clinique quand il s'agit d'intoxication. Par exemple, nous nous souvenons avoir observé au cours de l'année 1932 dans le service de notre maître le Dr MONIER-VINARD, deux cas d'intoxication par des substances bien différentes ayant déclenché l'apparition de symptômes au bout d'un certain temps.

Le premier cas était celui d'une femme qui s'intoxiqua avec de l'oxyde de carbone (gaz d'éclairage) le 11 mai et qui présenta une amaurose complète sept jours après le 18 mai.

Le second cas était celui d'une jeune femme qui pour attenter à ses jours avait absorbé une dose toxique de gardénal. Amenée à l'hôpital dans le coma, elle en sortit au bout de 48 heures. Des examens de sang faits régulièrement chaque jour chez cette malade ne montrèrent absolument rien d'anormal pendant une huitaine de jours. Ce n'est qu'après ce laps de temps qu'on vit s'installer une leucopémie progressive avec tendance à l'inversion de la formule.

Dans tous les cas, il s'agit de substances qui sont disséminées instantanément dans l'organisme et dont

les effets n'apparaissent qu'au bout d'un temps plus ou moins long.

II. — *Etat général.* — Nous ne dirons rien dans ce chapitre de la période prodromique, nous avons vu qu'elle est caractérisée avant tout par de l'asthénie.

Plus intéressant à étudier est l'état général à la période aiguë de la maladie. Nous avons vu dans notre observation que la fièvre était extrêmement élevée, oscillante, rappelant en tout point la fièvre d'une septicémie ou d'une pyohémie.

L'aspect même de cette courbe de température nous avait suggéré l'hypothèse que les agranulocytoses secondaires toxiques auraient pu être d'origine septicémique ainsi qu'on l'a déjà soutenu pour la maladie de Schultz pure. On aurait pu imaginer, en effet, une réactivation du spirochète sous l'influence du traitement, véritable phénomène d'Erxheimer, aboutissant à une sorte de syphilis septicémique. En réalité cette théorie est inacceptable pour plusieurs raisons :

1° On assiste à l'apparition d'agranulocytose chez des sujets non syphilitiques, sous l'influence de toxiques qui ne sont pas des médications spécifiques tels que benzol, hirudine, sérum d'anguille ou sous l'influence d'agents physiques : rayons X, corps radioactifs.

2° Il est vraisemblable d'autre part que s'il s'agissait d'une septicémie syphilitique, le début serait moins brutal, plus progressif et qu'il n'existerait pas d'intervalle libre.

3° Enfin, on observerait probablement d'autres si-

gnes cliniques de septicémie avant tout une grosse rate, que nous n'avons jamais trouvé chez M^{lle} M.

Aussi nous rallions nous à l'hypothèse émise par Mouzon, en 1926, qui pensait que « le fléchissement grave des ressources leucocytaires de défense contre les infections trouve tout naturellement son expression clinique dans l'agression massive de l'organisme par les germes qu'il héberge et que l'activité normale des polynucléaires suffit à tenir en respect ». C'est le renfort de l'organisme en polynucléaires qui expliquerait la chute de température que nous avons noté précédemment après la plupart des transfusions.

D'autre part, nous n'avons pas constaté cette « asthénie sidérante » qui anéantit l'individu en quelques instants, différente de l'asthénie de la période prodromique et que CHALIER, MARTIN et NAUSSAC font entrer dans les signes cardinaux de l'affection.

III. *Syndrome hémorragique.* — L'explication que donne Mouzon des phénomènes fébriles (hyperactivité de germes banaux de l'organisme non contrebalancée par la défense normale des poly) vaut aussi pour les processus ulcéro-nécrotiques qui ont été signalés dans nombre d'observations. La nécrose des muqueuses, en particulier des muqueuses de la cavité bucco-pharyngée, serait due à une infection qui ne rencontre devant elle aucune barrière de défense leucocytaire et qui, par conséquent, progresse rapidement, ne s'accompagnant d'aucune suppuration, d'aucune adéno-pathie. C'est sur le compte de ces phénomènes de

nécrose que la plupart des auteurs mettent les phénomènes hémorragiques qui accompagnent les agranulocytoses et qu'on considère comme des nécroses vasculaires. En réalité, dans notre observation, nous n'avons pas observé de processus ulcéro-nécrotique bien net, il s'agissait tout simplement de rougeur diffuse des amygdales, des piliers et du voile, sur laquelle apparaissaient des taches ecchymotiques et cependant le soir même M^{lle} M. présentait une épistaxis nettement abondante, qui nécessitait une intervention chirurgicale.

Il ne s'agit donc pas dans ce cas d'une nécrose de proche en proche, mais bien plutôt de lésions ulcéra-tives d'endothélite vasculaire, soit toxique, soit infectieuse (due à ces mêmes germes banaux de la cavité bucco-nasale) et aboutissant à des perforations vasculaires. Par ailleurs, le sang n'a aucune tendance à se coaguler, étant donné la diminution du nombre des hémato blasts; diminution considérable, que nous étudierons au paragraphe suivant.

Ces phénomènes hémorragiques survenant après divers traitements syphilitiques ont été signalés depuis longtemps : déjà, en 1923, P.-E. WEILL, dans une revue générale très documentée, décrivait ces faits et signalait la concomittence des modifications de la formule sanguine et les variations du temps de saignement et du temps de coagulation.

Plusieurs auteurs, par la suite, publièrent des observations et baptisèrent ces cas, aleucie hémorragique, anémie aplastique hémorragique, etc. Presque tous

admettaient l'hypothèse de P.-E. WEILL : la notion du terrain hémorragique, l'hémogénie. Il s'agissait de sujets, généralement des femmes, ayant une facilité à saigner, présentant des épistaxis, des règles allongées et dont les ascendants ou les collatéraux présentaient souvent des troubles analogues. Chez de tels sujets l'injection de produits toxiques ou de sérums déclanchaient toute la série de phénomènes hémorragiques : épistaxis, gingivorragie, purpura et des modifications du temps de saignement et de la coagulation sanguine.

En réalité, des observations et des articles plus récents ont montré qu'il n'en était pas toujours ainsi. Il existe certainement des gens qui ont une tendance à saigner, mais dans le cas qui nous intéresse on ne note absolument rien dans les antécédents ou l'hérédité de M^{lle} M. qui ait pu nous faire songer à un terrain hémogénique. D'autre part il n'existait chez notre malade aucun signe « d'hépatisme » et nous n'avons pas observé au début de la maladie, l'ictère assez fréquemment rapporté par certains auteurs.

Enfin, au cours de son traitement, M^{lle} M. ne présenta jamais de symptômes d'intolérance à l'acetylarsan.

A notre avis, comme nous l'avons déjà dit, nous ralliant aux idées d'AUBERTIN, il s'agit d'une atteinte de la moëlle osseuse, le terrain n'intervenant pas toujours.

Cette hypothèse est d'ailleurs vieille de plusieurs années et FRANCK, étudiant des cas semblables, décri-

vit cette atteinte profonde de la moëlle osseuse à laquelle il donna le nom de *panmyélophthisie*.

Enfin, avant d'aborder un autre paragraphe, nous voudrions dire un mot des rapports qui existent entre les hémorragies et l'anémie. On pourrait se demander si ce ne sont pas les hémorragies qui provoquent l'anémie. A cet égard notre observation est démonstrative. La première numération globulaire, en effet, faite avant toute manifestation hémorragique nous montre cependant une anémie de 2.200.000 globules rouges. La série rouge est déjà touchée et l'hémorragie viendra aggraver encore le degré d'anémie, aussi verrons-nous à ce propos, au chapitre du traitement, une des raisons d'être de la transfusion sanguine dans la thérapeutique des agranulocytoses.

IV. *Syndrôme sanguin*. — Nous avons vu que la formule sanguine montrait, tout au moins au début de la maladie, une diminution globale de tous les éléments du sang.

Nous prendrons tour à tour chacun des éléments du sang pour en étudier les modifications.

1° *Leucopénie* : C'est un des signes les plus constants de l'agranulocytose, qu'il s'agisse d'une agranulocytose pure ou d'une agranulocytose toxique.

Les chiffres les plus bas de leucopénie peuvent se voir au cours de l'affection; dans notre observation le chiffre le plus bas que nous avons observé a été de 1.600 par mmc., au treizième jour de la maladie.

D'autre part il est intéressant de noter que lors de la

première numération le nombre de leucocytes était de 3.200, que ce chiffre ne varia pas sensiblement jusqu'au 17 janvier, peut-être sous l'influence des quatre transfusions que nous fîmes à M^{lle} M... (550 cc. de sang, au total) et qu'il tomba brusquement à 1.600, du 17 au 23 janvier, période durant laquelle il n'avait été pratiqué aucune transfusion.

Enfin, signalons que plusieurs auteurs ont rapporté des cas d'agranulocytose ne s'accompagnant pas de leucopénie; ce qui frappe avant tout, c'est la diminution des polynucléaires. C'est ce que nous allons étudier maintenant.

2° *Granulocytopénie* : C'est, à l'avis de tous les auteurs, le signe primordial de la maladie. La leucopénie est évidemment un gros signe, mais même dans les cas où le chiffre des leucocytes est normal, ce qui frappe avant tout et ce qui a valu son nom à cette affection c'est la diminution des polynucléaires du sang pouvant aller jusqu'à la disparition complète.

Dans l'observation que nous rapportons, nous avons vu que le chiffre le plus bas de polynucléaires que nous ayons observé est de 102 poly par mmc (3 % pour 3.400 leucocytes). CHALIER, MARTIN et NAUSSAC, font remarquer que l'évolution de la neutropénie se fait de façon assez brutale. Rapportant l'observation de ROBERTS et KRACKE, il semble bien que, après une période de diminution progressive on assiste à une chute brutale, à un véritable effondrement du nombre des polynucléaires (cette évolution est vraisemblable et se re-

trouve en clinique dans nombre de cas d'insuffisance d'organes).

Dans notre observation, la chute des polynucléaires n'a pas été aussi rapide. Néanmoins, alors qu'il y avait 10 % de polys lors de la première numération, il n'y en avait plus que 3 % après six jours de maladie (le 17 janvier). Il est vrai que dans une numération intermédiaire (le 11 janvier) leur nombre était remonté à 15 %.

Nous voudrions insister aussi sur les formes leucocytaires qu'on trouve dans ces cas et sur leurs aspects morphologiques.

1° Toutes les formes leucocytaires que nous avons trouvé étaient des formes adultes. Nous n'avons pas observé de formes franchement jeunes témoins d'une activité médullaire intense. Ce n'est qu'à partir du 14 février, c'est-à-dire après la période aiguë de la maladie, à une période que nous appellerons période de réparation, que nous vîmes apparaître quelques rares formes de transition.

2° Plusieurs auteurs, BENHAMOU, en particulier, ont insisté sur le fait qu'il existait des modifications de taille et d'aspect des leucocytes. Nous n'avons personnellement rien observé de semblable. Les leucocytes paraissaient morphologiquement normaux.

Nous n'avons pas eu la possibilité de faire l'épreuve adrénalinique de BENHAMOU, qui paraît d'ailleurs donner des résultats assez contradictoires.

3° *Eosinophilie* : Nous avons signalé en cours de

route l'existence d'une eosinophilie discrète. Elle apparut pour la première fois le 21 février et réapparut lors de plusieurs numérations ultérieures. CARNOT, DELAFONTAINE et VÉRAN dans une observation du 29 mai 1931, concernant une agranulocytose post-arsenicale, considèrent l'eosinophilie comme un signe précurseur de la guérison. Plusieurs autres auteurs ont insisté sur ce fait : LANDBERG et von DOMARUS, en particulier.

Toutefois, un malade de SCHULTZ et un malade de JEDLIKA, moururent, malgré l'existence d'eosinophiles dans leur formule sanguine. Dans le cas qui nous intéresse, nous ne pouvons rien affirmer de la valeur pronostique de l'eosinophilie, étant donné que la mort de notre jeune malade se produisit de façon brutale, presque accidentelle.

4° *Thrombopénie* : Comme nous l'avons dit, il n'a malheureusement pas été fait de numération des hémato blasts. Néanmoins, le simple aspect des lames montrait leur disparition presque totale au début de la maladie, ce n'est que vers la mi-février qu'on les vit réapparaître en assez grand nombre, pour diminuer une fois encore à la période terminale.

L'avant-dernière numération, en effet, ne montra que peu d'hématoblastes et lors de la dernière numération, le 20 mai, on ne put compter que cinq hémato blasts sur toute une lame de sang.

Ces altérations du nombre de plaquettes expliquent les troubles de la coagulation, les hémorragies (hémorragies des gencives, épistaxis) et le signe du lacet qu'on observa à la période de début, ainsi que le pur-

pura et les hémorragies sous-cutanées de la période terminale.

5° *Mononucléaires et lymphocytes* : Nous avons vu que le taux des mononucléaires était augmenté. Ce taux est d'autant plus grand que celui des polynucléaires est plus petit. Il existe une inversion complète de la formule sanguine.

Quant aux lymphocytes nous n'en dirons rien, leur nombre paraît extrêmement variable et si certains auteurs signalent leur augmentation ou leur diminution, plus encore notent une conservation du chiffre normal qui, on le sait, varie entre 600 et 1.200 par mmc.

Dans notre observation ce chiffre était légèrement augmenté au début (1.376 par mmc. le 11 janvier), redevint normal (672, le 21 janvier), puis diminua considérablement (161, le 8 avril) et enfin remonta à un chiffre presque normal à la période terminale de la maladie.

6° *Anémie* : Ainsi que nous l'avons signalé lors de l'étude du syndrome hémorragique il existe dans les agranulocytoses toxiques une anémie qui est, avant tout une anémie par insuffisance médullaire et non, comme on pourrait le penser, une anémie par hémorragie.

Le nombre de globules rouges le plus bas que nous ayons observé dans le cas que nous rapportons est de 2.185.000 avec un pourcentage d'hémoglobine de 45 %. C'est une anémie qui est importante mais sans, cependant, être très grave. Des anémies plus marquées ont été signalées, en particulier dans le cas rapporté

par BICKEL en 1929, il y avait une anémie à 700.000 globules rouges par mme.

Ces anémies très importantes ne s'observent pas dans l'agranulocytose pure de Schultz, elles semblent être l'apanage des agranulocytoses toxiques.

Cette anémie ne s'accompagne d'aucun signe de réaction réparatrice (ni globules nucléés, ni hématies granuleuses, ni polychromatophilie, ni anisocytose), d'où le nom d'*anémie aplastique* qu'on lui a donné. Dans notre observation nous n'avons rencontré ni hématies nucléées, ni hématies granuleuses. Cette absence de formes jeunes de globules rouges, liée à l'absence de formes jeunes leucocytaires et à la thrombopénie, présente un gros intérêt au point de vue de la pathogénie de cette affection.

Signalons encore un fait assez curieux de cette anémie. La première numération, faite avant tout phénomène hémorragique, nous avait donné un chiffre de globules rouges égal à 2.200.000 avec un pourcentage d'hémoglobine de 50 %. La seconde numération nous donna 2.385.000 globules rouges avec 40 % d'hémoglobine. Or, entre les deux numérations s'était produit l'épistaxis très abondante du début qui nécessita la ligature de la carotide externe et une seule transfusion de 150 cc. avait été pratiquée. Par conséquent, le nombre de globules rouges de la seconde numération semble hors de proportion avec le nombre de globules rouges de la première. Nous nous sommes demandés s'il ne s'était pas produit, ainsi que l'ont montré les physiologistes, une mise en réserve des hématies dans

les organes hématopoïétiques véritable système de défense de l'organisme devant une grosse hémorragie; une fois l'hémorragie arrêtée, il se fait une contraction de ces organes, en particulier de la rate qui libèrent dans le torrent circulatoire les hématies qu'ils ont accumulées. Ainsi s'expliquerait le chiffre de globules de la seconde numération.

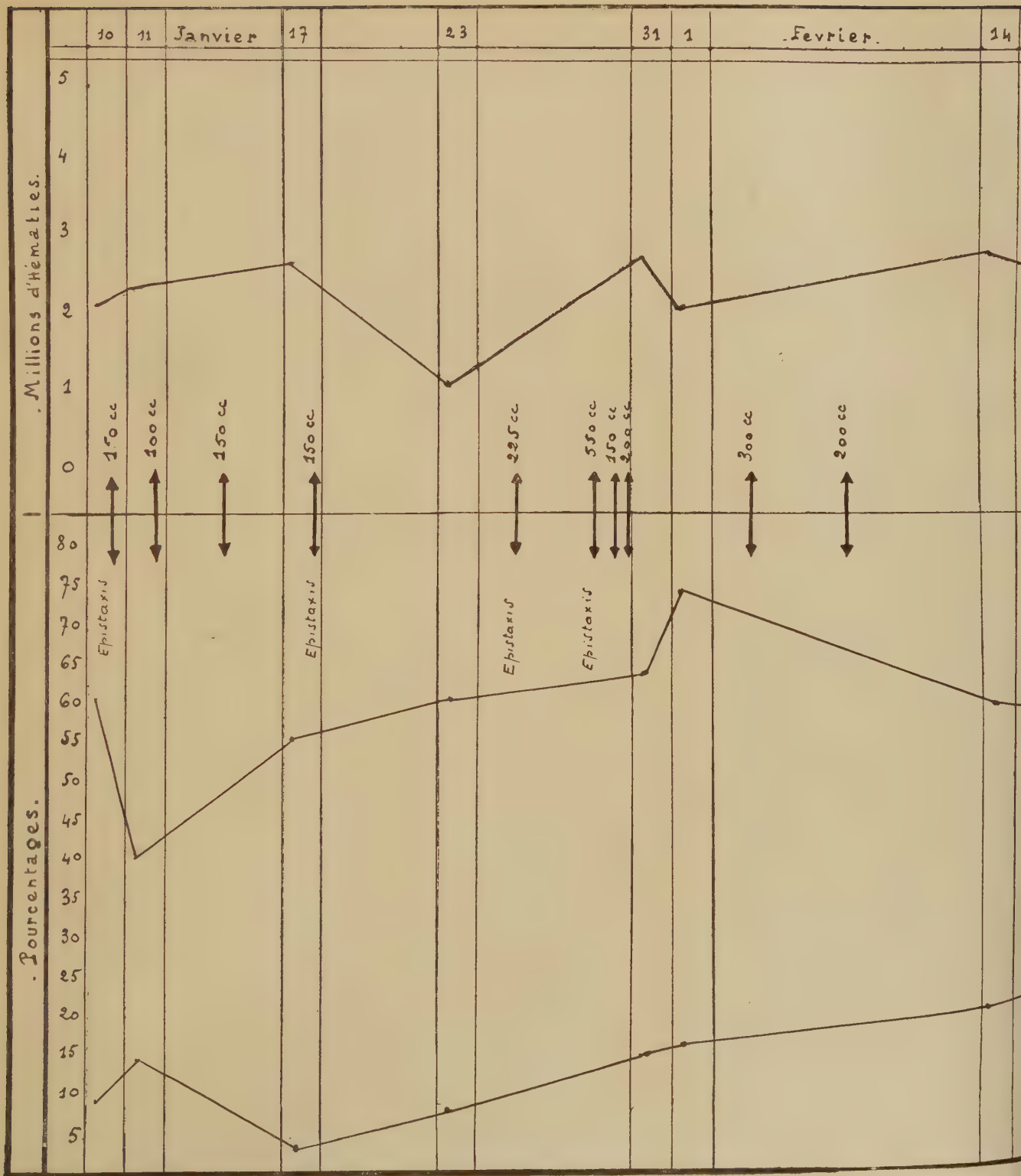
7° *Temps de saignement. Temps de coagulation* : A côté des modifications de la formule sanguine, nous devons accorder une place toute spéciale aux modifications du temps de saignement et du temps de coagulation.

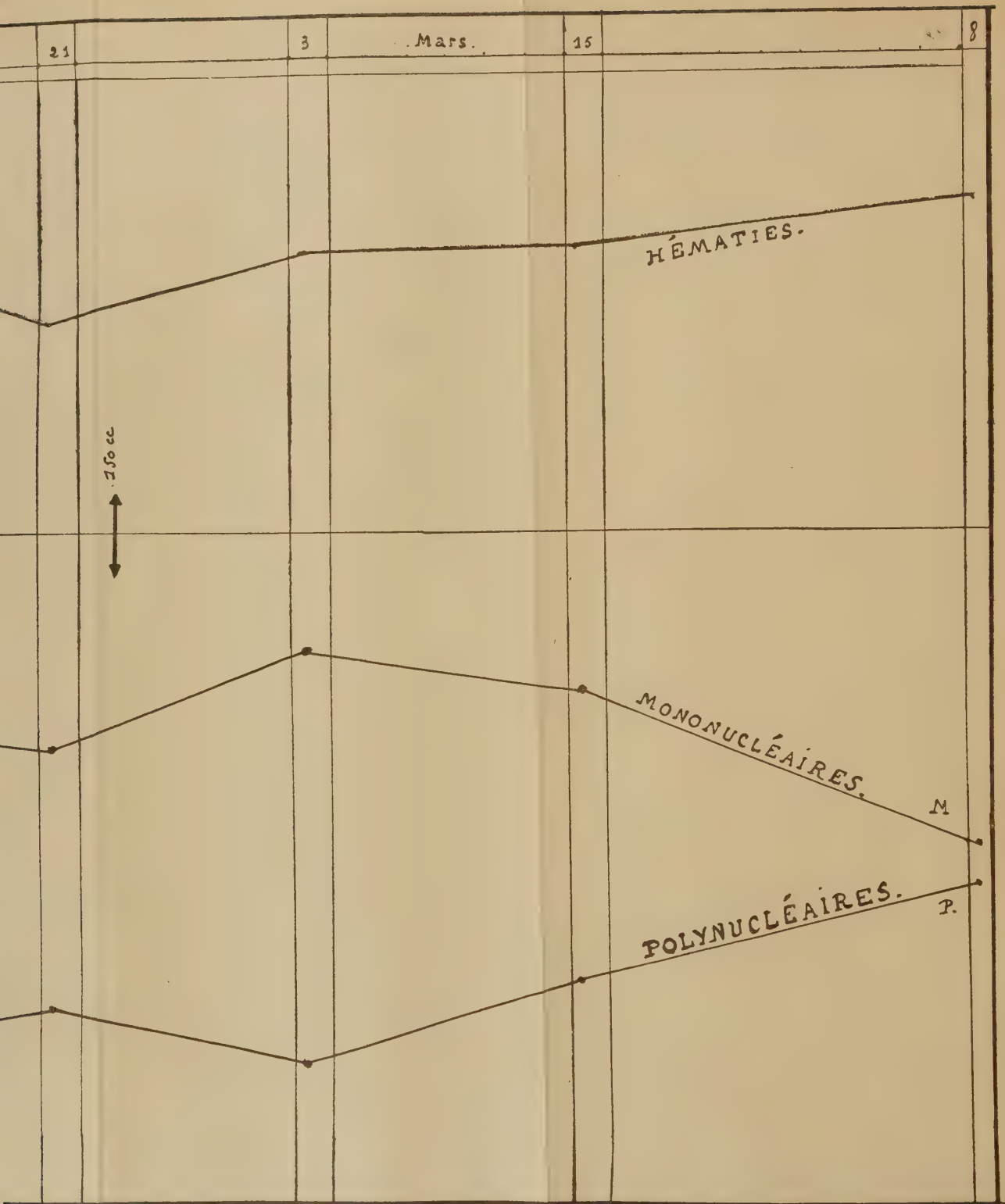
a) Le temps de saignement était considérablement allongé. Nous l'avons toujours trouvé voisin de 20 minutes; lors de la dernière numération il était bien supérieur à 30 minutes.

b) Le temps de coagulation était également allongé (20 minutes le 30 janvier, 17 minutes le 20 mai).

Enfin, dans tous les cas nous avons trouvé une irrétractilité du caillot avec hémolyse des globules dans le sérum.

Il est vraisemblable que cet allongement du temps de coagulation est dû à la raréfaction des hématoblastes dans le sang, à l'inverse de ce que l'on observe dans les insuffisances hépatiques ou des modifications du même ordre sont dues à l'absence du ferment thrombogène. Ceci pourrait expliquer le peu d'action de la transfusion sanguine sur la durée du temps de coagulation dans ce cas et le succès qu'on obtient par contre dans les insuffisances hépatiques. Le thrombogène serait





dans le sang circulant perpétuellement secrété par le foie, tandis que les hémato blastes se créteraient la thrombokina se sur place pour provoquer le caillot.

Avec une même transfusion, il serait possible d'introduire une quantité suffisante de thrombogène alors qu'on n'introduit qu'une quantité insuffisante d'hématoblastes. Ceci d'ailleurs n'a que la valeur d'une hypothèse.

Allongement du temps de saignement et du temps de coagulation, irrétractilité du caillot, coïncidant avec des phénomènes purpuriques et un signe du lacet sont l'apanage des agranulocytoses toxiques et ne se rencontrent pas dans les agranulocytoses pures.

Pour terminer enfin nous signalerons l'extraordinaire fluidité du sang de M^{lle} M., qui, lors de chacune des ponctions veineuses que nous fîmes en vue d'une transfusion, se répandait sur la compresse, la tachant d'un seul coup à la façon d'une goutte d'eau s'étalant sur un buvard.

CHAPITRE III

Nous consacrerons ce chapitre à une étude succincte de l'étiologie de la pathogénie et de l'évolution des agranulocytoses toxiques.

A) *Etiologie et pathogénie* : A l'inverse de la maladie de Schultz, ou agranulocytose pure, dont l'étiologie est très obscure, c'est l'injection de certaines substances qui déclanche les syndromes agranulocytaires semblables à celui que nous avons décrit.

Parmi ces substances il faut citer avant tout les arsenobenzènes, l'arsenic, sous d'autres formes (en particulier l'acetylarsan, c'est le cas de CARNOT, DELAFONTAINE et VÉRAN et le nôtre), le benzol, le bismuth, la crisalbine.

Certains agents physiques sont susceptibles, semblent-ils, de provoquer des agranulocytoses : deux cas ont été signalés, celui de Miss LOWET, publié en 1924, où l'agranulocytose apparut chez un cancéreux traité par les rayons X et celui de FIESSINGER, en 1931. Enfin, actuellement, notre ami, le docteur LOUIS JUBÉ, observe une malade dont la formule sanguine tend vers l'agranulocytose ; à l'origine de cette affection il existe une intoxication alimentaire. Est-ce là l'étiologie vraie de la maladie ? Ce serait, à notre connaissance, le seul cas publié.

Chez quels sujets apparaissent les agranulocytoses ?

Nous avons énuméré en effet un certain nombre de

médications qui sont d'un usage courant et il est hors de doute que le nombre des agranulocytoses toxiques signalées n'est pas en rapport avec le nombre des sujets traités. Aussi peut-on se demander s'il n'existe pas chez les sujets atteints un terrain spécial provoquant une sensibilité particulière de leur moëlle osseuse. Nous nous sommes déjà posés cette question en cours de route au sujet des hémorragies qu'a présenté M^{lle} M. Or il s'agissait d'une fillette dont le père est syphilitique, il est vrai, mais qui n'avait absolument aucun signe de spécificité et chez qui le traitement n'a été entrepris qu'à titre de sécurité. Par ailleurs, à part la syphilis paternelle, rien dans les antécédents de cette fillette ne pouvait faire suspecter un état de moindre résistance vis-à-vis de certaine médication.

D'autre part, il semble y avoir des degrés dans les agranulocytoses toxiques. AUBERTIN et LÉVY ont mis en valeur l'existence de formes frustes auxquelles ils ont donné le nom d'*hypogranulocytoses*. Pour certains auteurs il s'agirait de cas pris au début. Pour notre part nous n'en sommes pas absolument sûrs, et il existe des substances autres que celles que nous avons énumérées qui donnent des leucopénies avec tendance à l'inversion de la formule.

En 1929, HENION, dans sa thèse, étudiait les modifications de la leucocytose sanguine par le tabac et le gardénal et concluait que les modifications sanguines provoquées par ces toxiques étaient les suivantes :

1° Leucopénie globale légère avec inversion ou tendance à l'inversion de la formule;

2° Diminution du pourcentage des poly, qui peut atteindre aux chiffres de 50, 40 et même 35 %.

3° Augmentation relative du taux des mononucléaires, plus particulièrement des grands et des moyens;

4° Eosinophilie en général discrète, mais quelquefois accusée jusqu'à 6, 8, 10 eosinos;

5° Un nombre inusité de leucocytes en lyse (signe indiscutable d'un vieillissement leucocytaire avec fragilité spéciale).

Bien avant cela même, MORAT, dans une thèse de 1911, s'était aperçu que certains morphinomanes présentaient des formules sanguines analogues se rapprochant de celles établies par le gardénal. HENION et MORAT pensent qu'il s'agit dans ces cas d'une réaction d'hyposympathicotonie. En effet, la désintoxication des morphinomanes s'accompagne de signes d'hypersympathicotonie en même temps qu'apparaît dans le sang une poussée de leucocytose avec prédominance des polynucléaires.

Nous avons signalé au cours de ce travail, à propos de l'intervalle libre qui s'écoule entre le moment de l'intoxication et l'apparition de l'agranulocytose, le cas d'une intoxication par le gardénal que nous avons personnellement observé. Il nous a semblé intéressant de rapprocher une fois encore ces deux cas d'intoxication au point de vue formule sanguine, nous nous demandons sans pouvoir rien affirmer si le gardénal, le tabac et la morphine n'ont pas sur la moëlle osseuse une action discrète bien différente de l'action brutale des

arsenobenzènes par exemple, mais du même ordre.

Nous avons parlé jusqu'à présent d'insuffisance médullaire. *L'agranulocytose est-elle vraiment une insuffisance médullaire ?* Certains auteurs ont pensé qu'il pouvait y avoir une répartition anormale des leucocytes, d'autres ont soutenu que les leucocytes normalement formés, restaient emprisonnés au niveau de la moelle.

En réalité ces théories sont à rejeter : l'agranulocytose est une paralysie médullaire.

Tous les faits cliniques, expérimentaux et anatomo-pathologiques concordent pour confirmer cette pathogénie. En effet :

1° Il n'existe pas dans le sang circulant de formes globulaires jeunes, témoins d'une activité médullaire;

2° Si on mélange du sang de malades atteints d'agranulocytose avec du sang normal de même groupe sanguin, même après contact prolongé on ne constate aucune destruction des leucocytes du sang normal. Par conséquent le sérum d'agranulocytaire n'a aucun pouvoir lytique sur les globules blancs du sang normal (expérience de ROBERTS et KRACKE).

3° L'examen anatomique des moëllles de malades morts d'agranulocytose montre des moëllles blanches, pâles, ne présentent pas de caractère macroscopique caractéristique, mais au microscope, on est frappé par la pauvreté de cette moelle en cellules ; au milieu de la charpente médullaire intacte on ne trouve que quelques leucocytes adultes épars et une absence complète de myéloblastes et de myélocytes. Les éléments de la

série érythrocytaire sont plus ou moins altérés ; il y a augmentation du pourcentage des lymphocytes et des monocytes.

4° On a pu reproduire expérimentalement des syndromes rappelant l'agranulocytose par injection à l'animal de benzol ou d'arsenic (expériences de SEL-LING, BAKKER, FAURE-BEAULIEU, BETTMANN, etc.). Dans tous les cas le système granulocytaire paraît le premier atteint.

Pour AUBERTIN, l'atteinte simultanée de tous ces systèmes médullaires est provocatrice de l'agranulocytose toxique, l'atteinte isolée du système leucocytaire réalise le tableau de l'agranulocytose pure ou maladie de Schultz.

En réalité la comparaison des diverses observations d'agranulocytose pure ou d'agranulocytose toxique qui ont été publiées, permet de noter tous les intermédiaires entre ces deux formes, une seule chose étant constante : l'atteinte physiologique du système granulocytaire; aussi certains auteurs ont-ils proposé de donner à l'agranulocytose le nom de *réticulo-endothéliose*.

Par quel mécanisme la substance toxique agit-elle sur la moëlle ? La question a été posée et n'a pas encore reçu de réponse. Y a-t-il action directe sur la moelle osseuse ou action indirecte par atteinte du centre de la leucopoïèse qui a été décrit par MOSER, puis étudié expérimentalement par ROSENOW et qu'il place au niveau du pallidum ? FRIEDMAN a mis en évidence le fait que l'agranulocytose s'améliore sur l'action des rayons X et il en conclut à un trouble du

système régulateur des fonctions médullaires résidant soit dans une lésion endocrinienne, soit dans une lésion nerveuse.

B. *Evolution* : Cette insuffisance médullaire est-elle définitive ou temporaire ? — On peut dire qu'elle est souvent temporaire, en effet, on a signalé des cas d'agranulocytose toxique avec guérison. CHALIER, MARTIN et NAUSSAC fixent à 16 % le nombre des formes franches qui guérissent. La guérison s'obtient, soit par première intention, soit après une réaction myéloïde (observation de von DOMARUS, 1929). Il est à remarquer qu'on n'a jamais vu l'agranulocytose toxique évoluer vers la leucémie, ainsi qu'on l'observe dans la maladie de Schultz. De façon générale les agranulocytoses toxiques ont une évolution courte, en moyenne de huit jours, qui se fait presque toujours vers la mort.

Dans l'observation que nous rapportons la mort est survenue tardivement après une évolution de cinq mois. Comment s'est-elle produite ? Il nous est difficile de conclure, n'ayant pas assisté à l'accident terminal, mais le coma et la déviation conjuguée de la tête et des yeux bien décrite par les parents, nous orientent vers un accident cérébral hémorragique. Il est vraisemblable en effet que la mort est due à une hémorragie cérébro-méningée; peut-être hémorragie massive, plutôt petites hémorragies avec thrombose vasculaire. Ces petites hémorragies au cours des syndromes hémorragipares avaient déjà été entrevues par ROSENFELD en 1903, qui les décrivit sous le nom d'*encéphalite hémorragique*, puis par SCHMIDT, en 1905,

qui leur donna le nom de *purpura cérébral*. Enfin, elles ont été bien étudiées par un auteur anglais, ALPERS, en 1928 (*Archives of neurology and psychiatry*, n° 3, septembre 1928) ; il s'agirait d'hémorragies par thromboses vasculaires disséminées auxquelles cet auteur propose de donner le nom de *nécrose péri-vasculaire multiple*.

En somme, la mort, chez notre malade, nous apparaissait comme accidentelle. La réparation progressive de la formule sanguine, indice d'une reprise des fonctions physiologiques de la moëlle, et l'apparition à un certain moment d'une eosinophilie, nous avait fait espérer la guérison. Une seule chose persistait : l'augmentation du temps de saignement et du temps de coagulation. La persistance de ces signes hématologiques ne semblent pas pourtant avoir un caractère de gravité très marqué, en effet, NOBÉCOURT et KAPLAN, en 1928, ont montré à propos d'une maladie de Verlof que ces signes hématologiques peuvent s'observer pendant plusieurs mois après la guérison clinique.

CHAPITRE IV

Ce chapitre sera consacré à l'étude du traitement des agranulocytoses toxiques.

A notre avis ce traitement comporte trois parties que nous étudierons tour à tour :

1° Il faut franchir le cap dangereux de la maladie, c'est-à-dire suppléer à la déficience médullaire par des moyens artificiels;

2° Il faut lutter contre le syndrome hémorragique et le syndrome sanguin;

3° Enfin, il faut stimuler la moëlle osseuse.

I. SUPPLÉER A LA DÉFICIENCE MÉDULLAIRE, tel est le principal rôle de la transfusion sanguine qui permet de restituer au malade les éléments neufs du sang qui lui font défaut : hématies, leucocytes et plaquettes.

a) *Quelle dose de sang faut-il injecter ?*

Il est difficile de répondre à cette question par un chiffre exact. Deux facteurs sont à considérer, d'une part l'importance des phénomènes hémorragiques, d'autre part le degré d'appauvrissement du sang en éléments nobles, le second facteur étant dans une certaine mesure la conséquence du premier.

Si les phénomènes hémorragiques sont peu intenses, si l'anémie et la leucopénie sont peu marquées, il faudra faire de petites transfusions répétées de 150 à

200 cc. Il est alors nécessaire de suivre le malade à l'aide de numérations pour voir de quelle façon se produit sa chute globulaire. Si celle-ci est rapide, il ne faudra pas hésiter à faire des transfusions à intervalles rapprochés pour essayer de maintenir la formule sanguine à un taux constant. Si, au contraire, la chute globulaire est lente, les transfusions seront plus espacées ; l'intérêt primordial étant d'éviter avant tout la déglobulisation rapide de ces malades.

Si les phénomènes hémorragiques sont intenses, si l'anémie et la leucopénie sont très marquées, il est nécessaire d'injecter de plus fortes doses (c'est ainsi que le 28 janvier, à la suite d'une épistaxis très abondante, nous avons été amenés à injecter à M^{lle} M. 550 cc. de sang).

b) *À quel groupe sanguin doit-on s'adresser ?*

Certains auteurs prétendent qu'il est nécessaire d'injecter au malade un sang du même groupe que le sien. C'est ce que nous avons essayé de faire au début du traitement (malade groupe II, transfusion avec la mère, groupe II également). Par la suite nous fûmes obligés d'utiliser comme donneur le cousin de notre malade, donneur universel. Il semble bien que les résultats aient été aussi satisfaisants avec ce donneur et nous n'observâmes jamais de phénomènes d'intolérance ni de réaction d'aucune sorte.

c) *Quelle technique faut-il utiliser ?*

Toutes les techniques sont bonnes, ce qui importe c'est d'injecter du sang pur, on ne doit pas, en présence de tels malades, leur faire courir le risque d'un choc bruyant, pas plus qu'on ne doit provoquer de perturbation de leur milieu humoral, déjà tellement modifié. Personnellement nous utilisons la technique du docteur Louis JUBÉ, dont la seringue est la seule qui fonctionne actuellement sans anti-coagulant et sans lubrifiant et qui présente l'avantage d'être la plus simple, la moins encombrante, la plus facile à stériliser.

II. LUTTER CONTRE LE SYNDROME SANGUIN ET LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE est encore le rôle de la transfusion. Nous avons vu en effet qu'il suffisait d'une transfusion de 150 cc. pour arrêter peu à peu les épistaxis de notre malade. Il est vraisemblable que c'est encore l'apport d'éléments neufs, et en particulier de plaquettes, qui intervient dans ce cas.

Il est logique de penser que les médications anti-anémiques par le foie : méthode de WHIPPLE, HÉPATROL, etc., n'ont aucune action dans ces cas puisque l'aplasie médullaire est seule en jeu; nous pensons toutefois qu'elles doivent être utilisées afin de fournir à la moëlle au moment de la reprise de ses fonctions physiologiques des matériaux pour l'élaboration des globules rouges.

III. STIMULER LA MOELLE est avant tout le rôle des agents physiques. TAUSSIG et SCHWEBELN, en 1931,

Adolf HARTWICH, en 1932, proposent la radiothérapie des épiphyses. A la même époque et dans le même but, RAILLIET, DELATTRE, GINSBOURG et NICOLLE, ont utilisé des applications de radium sur les tibias, les fémurs et les humérus. Malgré l'échec qu'ils ont enregistré ils considèrent cette méthode comme susceptible de rendre des services. Notre malade a subi quelques irradiations dont nous n'avons pu apprécier les effets celles-ci ayant été faites dans les jours qui précédèrent immédiatement la mort.

Ch. DOAN, en 1932, propose l'injection d'acide nucléinique, ou mieux, de nucléatides de pentoses, avec des résultats favorables. Cette thérapeutique fut instituée chez M^{lle} M., qui reçut une injection chaque jour pendant toute la durée de sa maladie de nucléatol (association d'acide nucléinique et de glycéro-phosphate de chaux et de soude).

J. TROISIER, dans un cas de neutropénie d'origine tuberculeuse détermina chez son malade, grâce à des injections de vaccin microbien, une neutrophilie intense suivie de guérison.

Certains auteurs enfin, ont essayé des médications de Schöck : injections de lait et de peptones.

CONCLUSIONS

En résumé l'agranulocytose toxique se présente à nous comme un syndrome caractérisé :

1° *Au point de vue clinique :*

Par une atteinte profonde de l'état général.

Par des processus ulcéro-nécrotiques plus ou moins marqués.

Par des phénomènes hémorragiques.

2° *Au point de vue hématologique :*

Par une diminution globale de tous les éléments du sang.

Par un allongement du temps de saignement et du temps de coagulation.

Ce syndrome paraît être du à une insuffisance médullaire totale provoquée par l'introduction dans l'organisme de certains toxiques.

La transfusion sanguine doit rester le fond du traitement ; elle constitue un moyen d'attente, permettant de suppléer artificiellement à la déficience médullaire, jusqu'à ce que la nature reprenne ses droits et que l'hématoleucopoïèse physiologique reparaisse.

Vu : LE DOYEN :
BALTHAZARD.

Vu : LE PRÉSIDENT :
LEMAITRE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Leçons cliniques sur les maladies du sang (Masson, éditeur).
- ACHARD, BARIETY (M.) et DESBUCQUOIS (G.). — Sur deux cas d'angine nécrotique avec hygranulocytose, anémie et purpura (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 mai 1931).
- ACHARD, COSTE et CAHEN. — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 avril 1932, p. 547).
- AMOLSCH (A.-L.) et STELLHORN (S.-E.). — Agranulocytosis. Preliminary report based on 5 cases (*Journ. of Detroit Coll. Med. and Surg.* T. I, p. 3-8, janvier 1931).
- ANDLAUER (M^{lle}). — Présentation d'un cas d'agranulocytose secondaire à une septicémie à staphylocoques dorés (Société médicale de Colmar et du Haut-Rhin, séance du 25 juin 1932, *Strasbourg médical*, n° 25, 5 septembre 1932).
- APPERMANNOWNA et BARAT. — Contribution aux recherches sur l'agranulocytose (*Polska Gaz. Lekarska*, n° 20, 5 mai 1932, p. 3269).
- ASSADA (M.). — Agranulocytose et arsénobenzène (*Sud Médical et Chirurgical*, n° 64, 15 janvier 1932).
- AUBERTIN (Ch.). — Purpura, anémie aplastique hémorragique et agranulocytose post arséno-benzolique (*Monde médical*, 15 novembre 1926).
- AUBERTIN (Ch.). — Insuffisance de la moelle osseuse (*Gazette médicale de France*, 1^{er} octobre 1932).
- AUBERTIN (Ch.), BLANWTEIN et LEHMANN. — Deux cas d'agranulocytose syphilitique traités par l'acétylarsan et le bismuth (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 3 juin 1929, p. 678).
- AUBERTIN (Ch.) et LÉVY (R.). — Agranulocytose au cours du traitement anti-syphilitique (*Annales de Médecine*, février 1930).
- AUBERTIN (Ch.) et LÉVY (R.). — L'agranulocytose (*La Médecine*, mars 1928, n° 6, p. 469).

- BAIZE (P.) et BOQUIEN (V.). — L'agranulocytose (*Revue générale, Gazette des Hôpitaux*, n° 2, janvier 1929).
- BAKKER (B.) et KUYER (A.). — Agranulocytosis (*Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indie*, n° 69, p. 542-547, 1929).
- BALDRIDGE (C.-V.) et NEEDLES (R.-J.). — Idiopathie neutropenia (*The American Journal of the Medical Sciences*, avril 1931).
- BALTZER. — Agranulocytic Angina. Pathology (*Virchow's archives*, 1926, p. 681).
- BANZ (R.). — Leukämieartige Zustandbilder mit dem Bilde einer extremer Leukämie (*Medizinische Klinik*, 23-30 déc. 1923, t. XIX, n° 51-52).
- BANTZ (R.). — Beitrag zur Frage der Agranulozytosis (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 17 juillet 1925, p. 1200).
- BATTEN (Lindsey-W.). — A case of agranulocytic Angina (*The Lancet*, 2 mars 1929, p. 440).
- BAYER. — Beitrag zur Angina Agranulocytotica (*Ztschr. f. Laryng Rhin*, mars 1931).
- BENHAMOU (Ed.). — Sur l'agranulocytose (*Annales de Médecine de Paris*, t. XXVII, n° 2, février 1930, p. 165).
- BENHAMOU (Ed.), NOUCHY (A.) et SUDATA PLANTY (A.-M.). — Sur un cas d'agranulocytose (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 juin 1929).
- BERNARD et CHAZED. — Syndrome agranulocytaire post-arséno-benzolique (*Tunisie Médicale*, janvier 1933).
- BICKEL (L.). — Über Beziehungen zwischen akuter aplastischer Anämie, akuter aleukämischer Lymphadenose und Agranulocytose (*Wiener Klinische Wochenschrift*, n° 36, 1929).
- BLUMER (G.). — La formule sanguine d'agranulocytose en dehors de l'angine (*The American Journal of the Medical sciences*, t. CLXXIX, n° 1, janvier 1930).
- BLUMER (G.). — Relapsing type of the Agranulocytosis (*Internat clin.*, n° 3, p. 93, septembre 1931).
- BOCAGE et FILIOL. — Angine agranulocytaire et purpura hémorragique au cours d'un traitement anti-syphilitique (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 décembre 1928, p. 1808).
- BORCHARDT. — Transformation de l'agranulocytose en leucémie myéloblastique (*Medizinische Klinik Berlin, Prague und Vienne*, t. XXVI, n° 10, 7 mars 1930, p. 341).
- BROCHER (J.-E.-W.). — Beitrag zur Agranulozytose und Panmyelophthise sowie zur Beziehung zwischen Knochen-

- markslähmung und Infeckt (*Zentralbl. f. inn. Med.* n° 52, 3 janvier 1931).
- BRUGGEMANN. — Angina Agranulocytica (Ste allemande d'O.R.L., sixième réunion tenue à Hambourg, 20, 21, 22 mai 1926).
- BURKENS (J.-C.-G.). — Granulocytosis follow by leukemia (*Nederl. tijdschr. v. Geneesch.*, 23 mai 1931).
- CALLERIO (G.). — Sur la nature et sur l'origine des inclusions basophiles dans les granulocytes (*Haematologica*, 1930, vol. IX, n° 1).
- CAMPBELL (S.) et MURDOCK (T.-P.). — Agranulocytic blood picture with pneumococcie septicemia (*Annales of Internal Medicine*, avril 1931).
- CANNON. — Agranulocytic Angina : unusal dermatosis (*South medical Journal*, février 1927, p. 141).
- CANTEGRIT (Pierre). — Syndromes agranulocytaires après traitement par le bismuth (*Thèse de Paris*, 1932).
- CANTELE (P.-G.). — Quelques considérations sur l'angine agranulocyttaire (*Arch. Ital. di O. R. L.*, fasc. II et III, 1931).
- CARNOT (P.), DELAFONTAINE (P.), VÉRAN (P.). — Gomme ulcéreuse de la joue purpura hémorragique et syndrome agranulocyttaire au cours du traitement arsenical; eosinophilie de guérison (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 29 mai 1931).
- CHALIER et NAUSSAC. — Angine agranulocyttaire avec streptococcémie (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 31 mai 1932).
- CHALIER (J.), MARTIN (J.-F.), NAUSSAC (H.). — Sur l'agranulocytose, deuxième mémoire. Etude anatomique, expérimentale et pathogénique (*Le sang*, n° 1, 1933).
- CHALIER (J.), MARTIN (J.-F.), NAUSSAC (H.). — Sur l'agranulocytose, premier mémoire. Etude chimique et thérapeutique (*Le Sang*, n° 9, 1932).
- CHEVALLIER (Paul). — Syndrome hémorragique avec aleucémie et hypogranulocytose (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 14, juin 1929).
- CHIARI. — Société médicale d'Autriche, 2 février 1927.
- CHIARI et REDLICH. — Zur Fraage der Agranulozytose (*Wiener klinische Wochenschrift*, 23 déc. 1926).
- CHRISTOF. — Wiener klinische Wochenschrift, t. XLII, n° 11, 14 mars 1929.
- CLAVERO et LASTRA. — Agranulocytose et anémie aplastique (*Los progrès de la Clínica*, n° 2, février 1932).

- CLERC (P.-N.), DESCHAMPS et STIEFFEL. — (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 4 mars 1927, p. 295).
- COHEN, SCHELLING et FLAMAND. — Agranulocytose avec angine nécrotique suivie de guérison (septième Congrès des Pédiatres de langue française, Strasbourg, 5, 7 octobre 1931).
- CONNER (H.-M.) et MARGOLIS (H.-M.). — Agranulocytosis and Hypogranulocytosis (*Proc. Staff. Meet. Mayo clin.*, n° 6, 1^{er} avril 1931).
- CONNER (H.-M.), MARGOLIS (H.-M.), BIRKELAND (I.-M.) et SHARP (J.-E.). — Agranulocytose et hypogranulocytose (*Archives of Internal Medicine*, t. LXIX, n° 1, janvier 1932).
- CORDIER, GRIVET et NAUSSAC. — Un cas d'agranulocytose (*Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon*. Séance du 31 mai 1932. *Lyon Médical*, n° 37, 11 septembre 1932).
- CUTLER. — Agranulocytose associée à un phlegmon périrénal (*Annals of Surgery* xcvi, n° 1, juillet 1932).
- DAVID (W.). — Zur Frage der Agranulozytose (*Medizinische Klinik*, 14 août 1925, t. XXI, n° 33, p. 1229).
- DAMESHEK et INGALL (M.). — Agranulocytosis (malignant neutropenia) (*The American Journ. of Medical sciences*, n° 181, avril 1931).
- DELPANIO. — Angine agranulocytaire post arsénobenzolique (*La reforma medica*, t. XLVII, n° 44, 2 novembre 1931).
- DELPY et VUILLAUME. — Un cas d'agranulocytose (*Soc. de Méd. et d'Hygiène du Maroc*, séance de novembre 1931. *Maroc Médical*, 15 novembre 1931, n° 113).
- DELVOYE. — L'agranulocytose (Thèse d'Alger, 1930-1931).
- DESPUJOLS. — Notes sur un cas d'agranulocytose infectieuse (*Société de Médecine Militaire française*, séance du 13 novembre 1930).
- DOAN (Ch.). — La neutropénie, sa signification, sa thérapeutique rationnelle (*The Journal of the American Medical Association*, t. XCIX, n° 3, 16 juillet 1932).
- DOMARUS (Von). — Un cas d'agranulocytose (*Klinische Wochenschrift*, 1929, p. 779).
- DOXIADIS (H.). — Agranulocytose chronique fruste (*Klinische Wochenschrift*, t. XI, n° 10, 5 mars 1932).
- DYKES (H.-A.) et MOREHAD (M.-T.). — Agranulocytic angina (*U. S. V. and Bur. Med. Bull*, n° 7, juin 1931).
- EHRMANN (R.) et PREUSS (J.). — Über Leukopenie und Schwund der granulocyten bei Sepsis (Agranulocytose) (*Klinische Wochenschrift*, 5 février 1925, t. IV, n° 6, p. 267).

- ELKELES (A.). — Beitrag zu dem Krankheitsbild der Angina Agranulocytica (*Klinische Wochenschrift*, 16 nov. 1924, t. xx, n° 46, p. 1614).
- EVANS (F.-A.). — Recovery by crisis coincident with quinine therapy of case of agranulocytic Angina (*Internat. clin.* n° 3, septembre 1931).
- FARMAKIDIS (C.). — De quelques cas d'agranulocytose au cours de la diphtérie (*Presse Médicale*, 28 août 1929).
- FEER (W.). — Beitrag zur Frage der Agranulozytose (*Schweitzer medizinische Wochenschrift*, 5 juin 1926, t. lvi, n° 22, p. 337).
- FELDERMAN (L.). — Is agranulocytic angina a terminal stage of Vincent's angina? (*Eye, Ear, Nose and Throat Monthly*, février 1930).
- FIESSINGER (Noël), DECOURT (Ph.), LAUR (C.-M.). — Syndrome agranulocyttaire d'origine radiothérapique (*Le Sang*, 1931, n° 3).
- FLANDIN (Ch.). — Un cas d'agranulocytose (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 octobre 1926, p. 1459).
- FRITZ-HUGH et KUMBHARR. — Hyperplasie des cellules myéloïdes de la moelle osseuse dans l'angine agranulocytique (*The American Journal of the Medical Sciences*, n° 1, 2 janvier 1932, p. 104).
- FRENCNER. — Angina agranulocytica und angina monocytotica (*Acta oto laryng.* n° 13, p. 215-232, 1929).
- FRIED et DAMESHEK. — Agranulocytose expérimentale, infections de lapins par la « Salmonella sui pestifer » introduite dans le torrent circulatoire (*Archives of Internal Medicine*, t. XLIX, n° 1, janvier 1932).
- FRIEDMANN (U.). — Uber angina agranulocytica (*Medizinische Klinik*, 18 octobre 1923, t. xix, n° 41, p. 1385).
- FRIEDMANN (U.). — Traitement radiothérapique de l'agranulocytose (*Presse Médicale*, 19 novembre 1930, n° 93).
- FULD. — L'agranulocytose (*Deutsches Arch. f. klin. Med.* CLXX, 1931).
- FUMAGALLI. — Contribution à la connaissance de la soi-disant agranulocytose (*Pensiero Med.*, 20 mars 1927).
- GALAVIELLE (René). — Contribution à l'étude de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires (*Thèse de Montpellier*, 1929-1930).
- GAMNA. — Agranulocitosi e monocitosi come espressioni ematolo-

- giche die ceite forme cliniche di sepsi (*Policlinico*, 1^{er} octobre 1926, t. xxxiii, p. 517).
- GARROD (L.-P.) et WILLIAMS (R.-H.). — Case of agranulocytic Angina (*The Lancet*, n° 1, 28 février 1931).
- GAUTIER (C.) et FAUVERT (R.). — Sur un cas d'angine nécrotique avec hypogranulocytose (*Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 juin 1931).
- GEORGOPOULOS (M.). — Zur Etiologie der Aleukia haemorrhagica un der Agranulocytose (*Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, t. CLXX, p. 621-629, 1931).
- GILBERT et WEINBERG. — Agranulocytose (*Traité des maladies du sang*, deux vol.).
- GILL (E.-G.). — Malignant netropia (agranulocytosis); report of cas with apparent recovery (*Archives Otologyng.*, juin 1931).
- GIMPLINGER (K.). — Uber einen Fall von Sepsis-mit schwerer septiciemia (*The laryngoscope*, mai 1927).
- HARTWICH (Adolf). — Traitement de l'agranulocytose par les Funktions störung des hematologischen Apparates (*Medizinische Klinik*, 3 août 1924, n° 31, p. 1073).
- GOLDENBERG (G.). — Agranulocytosis, report of case with 3 relapses (*Virginia Medical Mouthly*, septembre 1931).
- GORDON (W.-H.). — Angina agranulocytosis (*Annales of Internal Medicine*, t. III, p. 1008-10023, avril 1930).
- GRAY (G.-A.). — Agranulocytic angina, report of case (*California and West Med.*, t. 34, p. 402-405, juin 1931).
- GRIVET et NAUSSAC. — Un cas d'agranulocytose (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 31 mai 1932).
- HAMBURGER (L.-P.). — Angina agranulocytic ant its treatment (*Bulletin of Johns Hopkins hospital*, t. XXXVIII, pages 339-348, mai 1931).
- HARE et CHILDREY. — Traitement de l'angine agranulocytiue par le glyconate de calcium (*The Journal of the American Medical Association*, n° 26, 25 juin 1932, p. 2277).
- HARKINS (H.-S.). — Granulocytopenie et angine agranulocytaire suivies de guérison (*Archives of internal Médecine*, t. XLVII, n° 3, mars 1931).
- HART. — Combined Ludwig's Angina agranulocytic angina and septiciemia (*The Laryngoscope*, mai 1927).
- HARTWICH (Adolf.). — Traitement de l'agranulocytose par les rayons Roentgen et la transfusion du sang (*Klinische Wochenschrift*, t. XI, n° 3, 16 janvier 1932).

- HAYS (H.) et MONTROSS (H.-E.). — Agranulocytic angina, report of 3 cases Discussion (*The Laryngoscope*, n° 41, p. 491-495, juillet 1931).
- HEINZ. — Au sujet de l'agranulocytose (*Deutsch Arch. f. Klin. Méd.* t. CLXX, n° 1 et 2, 2 mars 1931, p. 100).
- HULL (H.-P.). — *Calif. and West med.*, nov. 1926, t. xxv, p. 609.
- HITA et LOGRONO. — Valeur pronostique des granulocytes sans filament ou « amito-caryocytes » neutrophiles (*Arch. de Medicina Cir. y especial*, n° 1, 2 janvier 1932).
- HUNTER (R.-J.). Angine agranulocyttique (*The Laryngoscope*, t. XXXVI, n° 5).
- JACOB et DOUADY. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1930).
- JACOBOWITZ (L.). — Lymphoid-celled and agranulocytic angina (*Zentr. f. Hals Nasen und ohrenh.*, 25 février 1930).
- JACQUELIN, CÉLICE (J.) et LANGLOIS (Cl.). — Sur un cas d'agranulocytos post-arsénobenzolique (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 11 janvier 1929).
- JACQUELIN et ALLANIC. — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1932, p. 539).
- JAFFE (K.-H.). — Agranulocytic angina with lymphogranuloma (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 26 nov. 1926, t. LXXXII).
- JAUSION. — (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, mai 1929).
- JEDLICKA (Vlad). — Sbornik lékarsky, 1923.
- JOLLY. — Traité technique d'hématologie (Article : *granulations du sang*, 1 vol., Maloine, éditeur).
- KAHLSTROM (S.). — Agranulocytic Angina, report of case. (*California and West Med.*, avril 1931).
- KASTLIN (G.-J.). — Agranulocytic angina : 1° *The American Journal of Medical sciences*, juin 1927 ; 2° *Long Island Medical Journal*, n° 3, mars 1930.
- KATHAN. — Au sujet de l'agranulocytose (*Münchener medizinische Wochenschrift*, n° 25, 19 juin 1931, p. 1403, t. LXXVIII).
- KLEINER (Blanche F.). — Agranulocytic angina (*Medic. jour., and record*, vol cxxxi, n° 6, march. 1930, p. 312-315).
- KINDLER. — Zur Frage der Agranulozytose oder angina agranulocytotica (*Monatschrift f. Ohrenh.*, 1926, p. 637).
- KOEHLER-ZITTAU (G.-A.). — *Deut. arch. f. klin. Med.* 1927 in

- Münchener medizinische Wochenschrift, 1927, p. 1724.
- KOSINER. — Sur le problème de l'agranulocytose (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, n° 4, 22 janvier 1932).
- LACASSAGNE et GRIGOUROFF. — De l'action des radiations sur les leucocytes du sang, étudiée par les cultures (*Jour. de Radiologie*, 1927. IX).
- LAIGNEL-LAVASTINE, LÉVY (R.) et DESOILLE (H.). — Un cas mortel d'anémie aplastique hémorragique par intoxication professionnelle (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 juillet 1928, p. 1233).
- LAMI. — Traitement de l'angine agranulocytaire (*La Riforma Medica*, n° 48, 30 novembre 1931).
- LANDSBERG (M.). — Les manifestations cutanées de l'agranulocytose (*Medizinische Klin*, 29 août 1930).
- LANGERON (L.) et POUYET (L.). — Agranulocytose, syndromes agranulocytaires, la réaction agranulocytaire (*Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, n° 102, p. 178-185, mars 1931).
- LA RUE (C.-L.). — Laryngology in relation to disease of hemato-poietic system, especially purpura and agranulocytosis (*Journal of the American Medical Association*, 26 septembre 1931).
- LAURES (G.) et KENIG (M.). — Un cas d'agranulocytose hémorragique (*Bulletin et mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 mai 1931).
- LAUTER. — Zur frage der mit agranulocytose einhergehenden Fälle von septischen angina (*Med. Klin.* 21 septembre 1924, t. XX, n° 38, p. 1324).
- LÉON (M^{lle} A.). — Uber gangran eszierende prozesse mit Defekt des granulocytensystems (*Deut. Arch. f. klin. Med.* août 1923, t. CXLIII, p. 118).
- LEUCHTENBERGER. — Uber agranulozytose (*Klinische Wochenschrift*, 1926, p. 1492).
- LEVISOHN. — Septicemia; relation to cellular pathologic immunity and reticulo endothelial system (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 7 janvier 1927).
- LÉVY (R.). — L'agranulocytose au cours des traitements anti-syphilitiques (*La Médecine*, n° 4, mars 1932).
- LICHT et HARTMANN. — Zur frage der agranulozytose (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 11 sept. 1925, t. LI, n° 37, p. 1518).

- LOGEFEIL (R.-C.). — Agranulocytic angina, report of case (*Minnesota Med.* août 1931).
- LOWETT (M.). — Agranulocytic angina (*Journal of the american medical Association*, 8 novembre 1924, t. LXXXIII, n° 19, p. 1498).
- LUZZATO (A.). — La agranulocitosi (*Haematologica*, n° 2 p. 1-44, mars 1931).
- MACKEEN (R.-A.-H.). — Bacillus pyocyanus in blood stream in case of agranulocytic angina (*Canada Medical Association Journal*, mars 1931).
- MARCHAND. — Über ungewöhnliche stache Lymphocytose im Auschblutt an infektionen (*Deut. Arch. f. klin. Med.* 1913, t. CX, p. 110).
- MAZET et DAUMAS. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires (*Paris Médical*, n° 39, 26 septembre 1931).
- MERRIL (T.-C.). — Case of agranulocytosis (*Rhode Island Medical Journal*, février 1931).
- MEYER (A.). — Agranulocytose après Malaria-thérapie (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, t. LVII, n° 6, 6 février 1931).
- MILOSLAVICH (E.-L.) et MURPHY (D.-D.). — Agranulocytic syndromes (*Americ. Journ. clin. Path.*, janvier 1931).
- MOUQUIN et FLEURY. — Syndromes agranulocytaires frustes suivis de guérison chez deux syphilitiques traités l'un par le novar, l'autre par le bismuth (*Bulletin de la Société Médicale de Hôpitaux de Paris*, 10 juin 1929, p. 693).
- MOUZON (O.). — L'agranulocytose (*Revue générale, Presse Médicale*, 9 octobre 1926, p. 1269).
- MURPHY. — Agranulocytic Angina without ulcération (*Northwest Medicine*, juillet 1928, p. 346).
- NEIDHARDT (K.). — Zur Therapie der Angina agranulocytotica (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 24 avril 1931).
- NIPPERDEY. — Le problème de l'agranulocytose (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1930, n° 47, p. 1997).
- OESTREICH (C.). — Ein Beitrag zum Problem des agranulozytischen Blutbildes, zugleich vorschlag einer Neueinteilung einiger Blutkrankheiten (*Polia haematologisch.*, mai 1931).
- OTTO (K.). — Angina agranulocytic, case with ulcer of vagina (*Zentralblatt f. Gynak.*, 22 février 1930).
- PARKER (G.). — Angina agranulocytic with case report (*Illinois Medical Journal*, décembre 1930).
- PAROULEK (Jan.). — *Archives des maladies du cœur*, 1927, p. 648.
- PELNAR. — *Casopis lékařu českých*, 1924, n° 46, p. 1563.

- PEPPER (O.H. P.). — Leukopénia, a review with special reference to agranulocytic angina (*Stanley P. Black memorial lecture*). (*California and West Med.*, août-septembre 1931).
- PERRIN (P.). — Agranulocytose avec anémie et syndrome hémorragique (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 janvier 1929).
- PETRI (M^{lle}). — Über schwere Veränderungen des Gesamten Verdauungstraktus der sogenannten Agranulozytose (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 25 juillet 1924, t. L., n° 30, p. 1017).
- PFAB (B.). — Ein Beitrag zur Frage der Agranulozytose unter Berücksichtigung der Therapie (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 1925, n° 49, p. 1302).
- PIERROT et STEINFELD. — Granulopénie (Granulocytopénie) avec références spéciales concernant la classification et les types bénins (*Archives of Internal Medicine*, n° 3, mars 1932, p. 578).
- POTTER (W.). — Role of sepsis as étiological factor in agranulocytosis (*Virginia Medical Monthly*, août 1931).
- POUYET. — Contribution à l'étude des syndromes agranulocytaires (*Thèse de Lille*, 1929-1930).
- POUZIN-MALÈGUE (M^{me}). — Agranulocytose post arsénobenzolique (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 décembre 1928).
- PRENDERCAST. — Agranulocytic Angina (*Canada Medical Association*, avril 1927, p. 446).
- RAGLE (B.-H.), ADAMS (F.-D.), FAY (J.-H.). — Agranulocytosis, report of 4 cases (*New England Medical Journal*, 20 août 1931).
- RAILLIET, DELATTRE, GINSBOURG et NICOLLE. — Syndrome hypogranulocyttaire mortel, essai de traitement par le radium (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 23 octobre 1931).
- RAILLIET et GINSBOURG. — Syndrome agranulocyttaire infectieux (*Union Médicale du Nord-Est*, avril 1931, n° 4).
- REBATTU, GATÉ, THEVENON et PERRON. — Angine ulcéro-nécrotique avec syndrome hématologique de neutropénie et d'anémie grave ; guérison (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 15 novembre 1932).
- REICHE. — Thrombopenische Purpura bei akuter sepsis mit leukopenischen und lymphatischen Blutbild (*Med. Klin.*, 1925, p. 1418).

- REULING (F.-H.). — Agranulocytic Angina (*Journal of the Iowa Medical Society*, avril 1931).
- REYNE. — Drei Falle von Agranulozytose (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1926, p. 1153).
- REYNE. — Altération de la peau et des muqueuses dans l'agranulocytose (*Dermatol. Wochenschrift*, t. XXXIX, n° 48, 30 novembre 1929).
- RICHARDS. — Agranulocythemia. Relation d'un cas. Etude complète anté et post-mortem (*Archives of Internal Medicine*, n° 5, novembre 1931).
- ROBERTS (S.) and KRACKE (R.). — Un cas d'agranulocytose (*The Journal of the American Medical Association*, xcv, 1930, p. 780).
- ROCH et MOZER (de Genève). — Angina agranulocytotica (*Presse Médicale* 1926, p. 1171).
- ROCH (M.), PERROT (E.), SIERRO (A.). — Agranulocytose passagère avec angine érythémato-pullacée. Mort par gangrène pulmonaire ayant provoqué une leucocytose polynucléaire. Considérations sur les agranulocytoses (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, n° 2, février 1932).
- ROSE (E.) et HOUSER (K.-M.). — *Archives of internal medicine*, t. XLIII, n° 4, avril 1929).
- ROSENTHAL (N.). — Hematological aspects of agranulocytosis and other diseases accompanied by extreme leukopenia (*American Journal Clin. Path.*, janvier 1931).
- ROTTER (W.). — Beitrag zur pathologischen Anatomie der Agranulocytären Erkrankungen (*Virch. Arch. f. path. Anat.*, 1925, t. CCLVII, n°s 1 et 2, p. 17).
- ROWLAND (W.). — Agranulocytosis, case report (*Memphis Medical Journal*, juillet 1931).
- SABRAZES (J.) et BONNEL (F.). — Quelques particularités nouvelles de la myéloleucémie aiguë à propos de l'agranulocytose (*Revue Belge des Sciences Médicales*, mai 1931).
- SCHAEFER (K.). — Zur Differentialdiagnose der Agranulocytose (*Deut. Arch. f. Klin. Med.*, mai 1926, t. CLI, p. 191).
- SCHILLING. — Agranulocytose essentielle ou symptomatique (*Medizinische Klinik*, n° 23, 3 juin 1932).
- SCHULTZ (W.). — Un cas d'agranulocytose avec œsophagite pseudo-membraneuse, sans angine (*Klinische Wochenschrift*, t. VIII, n° 53, 13 août 1929).
- SCHULTZ (W.). — Ueber eigenartige Halserkrankungen : gangrä-

- neszierende Prozesse und Defekt des granulozytensystems (Berl. Verein f. inn. Med., 3 juillet 1922; Anal. in Deutsch medizinische Wochenschrift, 3 novembre 1922, p. 1495).
- SCHULTZ (W.) et JACOBOWITZ. — L'agranulozytose (Medizinische Klin., 4 novembre 1925, n° 44, p. 1642).
- SEIFERTH. — Septicémie avec agranulocytose consécutive à une amygdaléctomie (Deutsche medizinische Wochenschrift, t. LVII, n° 46, 13 novembre 1931).
- SEZARY et BOUCHER. — Agranulocytose bismuthique (Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 27 novembre 1931, n° 33).
- SINSON (G.) et LARA. — Signification de la leucopénie avec lymphocytose absolue ou relative dans les infections (Philipp. Island med assoc. Journal, nov.-déc. 1923, in Archives des mal. du cœur, 1925, p. 490).
- SMITH (D.-O.). — Case report agranulocytic anemia with recovery (I. Oklahoma M.-A., janvier 1931).
- SOUDERN. — Value of the blood count in Sepsis (New-York Medical Journal, 1906, p. 1245).
- SPANIER (F.). — Salvarsandermatitis mit agranulozytäremsymptomkomplex (Dermatologische Wochenschrift, août 1931).
- SPENGLER. — Sur le pronostic de l'Agranulocytose (Wiener Klinische Wochenschrift, t. XLVIII, n° 2, janvier 1930).
- STRAIN (S.-F.) et O'MARA (B.-B.). — Agranulocytic Angina, with case report (New-Orleans Med. and Surg. Journal, juillet 1931).
- STRASSER. — Pathogenèse et clinique de l'aleucie de l'agranulocytose (Wiener Klinische Wochenschrift, n° 18, 29 avril 1932).
- STURSBURG. — Medizinische Klinik, 1912, p. 520.
- SZALKÁ (V.-L.). — Agranulocytic Angina and its Course (Orvosi hetil., 18 mars 1928).
- SZYFMAN (L.) et KOCEN (M.). — Agranulocytosis, glandular fever and lymphatic reactions (Polska lek., 22 mars 1931).
- TAUSSIG (A.) et SCHWÉBELEN (P.). — La Radiothérapie dans l'Agranulocytose (The Journal of the American Medical Association, t. XCVII, n° 24, 12 décembre 1931).
- THOMPSON (W.-P.). — Anomalities in white blood cell response, leukemoid atypical leukemic and leukopenic blood pictures (American Journal Medical Sc., septembre 1931).

- TROISIER (J.) et CATTAN (R.). — Neutropénie curable d'origine tuberculeuse: a) *Bulletin de la Société française d'Hématologie*, 1^{er} juin 1932 ; b) *Le sang*, t. II, n° 8, 1932).
- TURK (W.). — Septische Erkrankungen bei Verkummerung der Granulozytensystems (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 7 fév. 1907, n° 6, p. 157).
- Tso. — Angine agranulocytaire et granulocytopenie fonctionnelle (*The Nat. Med. Journal of China*, n° 3, juin 1931).
- TYNES (Al.). — Agranulocytic Angina with report of case (*Virginia Medical Monthly*, février 1929, p. 765).
- VALDA (Salla). — *Archivio de Patologia e clinica medica* (T. VII, fas. 2-3, mai-juillet 1928).
- VERSE. — Pathologisch-anatomische Befunde bei der Agranulozytose (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 3 nov. 1922, t. XLVII, n° 44, p. 1496 (Discussion : His, Hirschfeld, Plehn, V. Schilling, H. Friedmann, E. Leschke, v. Eicken).
- VIALLE. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose (XVI^e Congrès d'O. R. L., 12 octobre 1928).
- VISWANATHAN (R.). — A case of agranulocytic angina (*Indian Medical Gazette*, Calcutta, juin 1930, vol. LXV, n° 6, p. 328).
- WARR (O.-S.). — Agranulocytosis, report of cas with terminal gas bacillus infection (*Journal of American Medical Association*, 14 février 1931).
- WATERS (C.-A.) et FIROR (W.-B.). — Roentgenothérapie of angina agranulocytoca (*Bulletin of Johns Hopkins Hospital*, mai 1931).
- WEILL (P.-E.) et BROUSSES (J.). — Etats hémorragiques post-auriques (*Le sang*, 1932, n° 8).
- WEILL (P.-E.) et ISCH-WALL. — Etats hémorragiques post-arsénobenzoliques (*Presse Médicale*, 28 juillet 1923, p. 657).
- WEISS (J.) et SANCHEZ LEITE (A.). — Un caso de angina agranulocitosis (*Semana Medica*, 18 décembre 1930).
- WHITEHEAD. — Agranulocytic Angina (*Virginia Medical Monthly*, mars 1928, p. 761).
- WIDAL et BERTRAND-FONTAINE (M^{me}). — Anémie aplastique grave associée à un syndrome purpurique réalisant le tableau clinique d'une leucémie aiguë survenant à la suite d'infections de novarsénobenzol (*Société Médicale des Hôpitaux*, n° 21, 1926, p. 980).
- WILMOT-JACOBSEN. — Agranulocytosis (*The Canadian medical association Journal*, juin 1930, p. 184).

- WINDHAM. — Agranulocytic Angina (*Tr. American Acad. Ophth.*, 1930, n° 35, p. 428-444).
- WOLFF (E.). — Agranulozytose und Myeloblastenkeukämie als Reaktionsformen auf denselben Infekt bei zwei Geschwistern (*Folia Hoematologica*, avril 1931).
- YANCEY (B.-S.). — Agranulocytic angina simulating diphteria (*Virginia Medical Monthly*, novembre 1930).
- ZADEK. — Zur Frage der Agranulocytose (*Medizinische Klinik*, 8 mai 1925, t. xxi, n° 19, p. 688).
- ZIKOWSKY (J.). — Sepsis mit agranulocytotischem Blutbild (*Wien. Klinische Wochenschrift*, 20 février 1931).
- ZUCCHI (L.). — Su di un caso di agranulocitosi (*Riforma Medica*, 19 janvier 1931).

Imprimerie spéciale de la Librairie Le François,
91, boul. Saint-Germain, Paris-6^e
